

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <p style="text-align: center;">C07D 521/00</p>	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/01704 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Januar 2000 (13.01.00)		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04531 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Juli 1999 (01.07.99) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 29 964.8</div> <div>4. Juli 1998 (04.07.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 57 202.6</div> <div>11. Dezember 1998 (11.12.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>199 12 690.9</div> <div>20. März 1999 (20.03.99)</div> <div>DE</div> </div> (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder: RIES, Uwe; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). KAUFFMANN, Iris; Köhlesrain 105, D-88400 Biberach (DE). HAUEL, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). NAR, Herbert; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). STASSEN, Jean, Marie; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04531 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Juli 1999 (01.07.99) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 29 964.8</div> <div>4. Juli 1998 (04.07.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 57 202.6</div> <div>11. Dezember 1998 (11.12.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>199 12 690.9</div> <div>20. März 1999 (20.03.99)</div> <div>DE</div> </div> (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder: RIES, Uwe; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). KAUFFMANN, Iris; Köhlesrain 105, D-88400 Biberach (DE). HAUEL, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). NAR, Herbert; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). STASSEN, Jean, Marie; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04531 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Juli 1999 (01.07.99) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 29 964.8</div> <div>4. Juli 1998 (04.07.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 57 202.6</div> <div>11. Dezember 1998 (11.12.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>199 12 690.9</div> <div>20. März 1999 (20.03.99)</div> <div>DE</div> </div> (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder: RIES, Uwe; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). KAUFFMANN, Iris; Köhlesrain 105, D-88400 Biberach (DE). HAUEL, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). NAR, Herbert; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). STASSEN, Jean, Marie; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: BENZIMIDAZOLES, PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS (54) Bezeichnung: BENZIMIDAZOLE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>				
(57) Abstract <p>The invention relates to novel benzimidazoles of general formula (I), wherein R_a to R_c, A, Ar and B have the meanings given in Claim 1, to tautomers, stereoisomers, mixtures and pro-drugs thereof, derivatives thereof containing a group which is negatively charged under physiological conditions in place of a carboxy group, and salts thereof, especially their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases with useful properties. The compounds of general formula (I) above wherein R_c represents a cyano group are useful intermediate products for the production of the other compounds of general formula (I) and the compounds of general formula (I) wherein R_c represents one of the amidino groups cited in Claim 1 have useful pharmacological properties, especially an antithrombotic effect.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzimidazole der allgemeinen Formel (I), in der R_a bis R_c, A, Ar und B wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_c eine der im Anspruch 1 erwähnten Amidinogruppen darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.</p>				

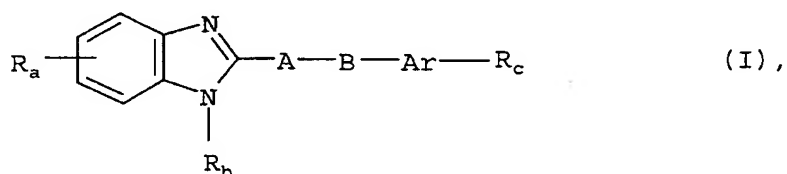
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Benzimidazole, deren Herstellung und deren Verwendung als
Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Benzimidazole der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Salze, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Her-

- 2 -

stellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

A eine C_{1-3} -Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_a eine R_1 -CO- C_{3-5} -cycloalkylgruppe, in der

R_1 eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-N-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-amino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-N-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonylamino-, 1- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino-, 3- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-

- 3 -

3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R_2 -CX- C_{3-5} -cycloalkylgruppe, in der

R_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylimino-, C_{1-3} -Alkoxyimino-, C_{1-3} -Alkylhydrazino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-hydrazino-, C_{2-4} -Alkanoylhydrazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{2-4} -alkanoylhydrazino- oder C_{1-3} -Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

- 4 -

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die

durch eine C_{1-3} -Alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl-, $HOOC$ - C_{1-3} -alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, R_3NR_4 - oder R_3NR_4 - C_{1-3} -alkyl-Gruppe und

durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Isoxazolidinylcarbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 3,4-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-yl-

- 5 -

carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_1 eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y_1 und Y_2 vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

- 6 -

R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R₆ eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe darstellen,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch C₂₋₄-Alkanoyl- oder C₅₋₇-Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R_c eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe.

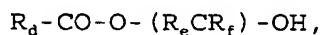
Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen können außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein oder

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen können außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielson et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-

- 7 -

C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_d eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_e ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_f ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Benzoylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe

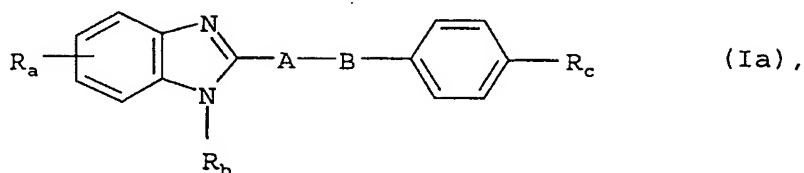
oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonyl- oder C_{1-16} -Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, R_d -CO-O- (R_dCR_f)-O-CO-, C_{1-6} -Alkyl-CO-NH- (R_gCR_h)-O-CO- oder C_{1-6} -Alkyl-CO-O- (R_gCR_h)- (R_gCR_h)-O-CO-Gruppe, in denen R_d bis R_f wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_g und R_h , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel



in der

A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_a eine R₁-CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylenyiminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R_2 -CX- C_{3-5} -cycloalkylgruppe, in der

R_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylimino-, C_{1-3} -Alkoxyimino-, C_{1-3} -Alkylhydrazino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-hydrazino-, C_{2-4} -Alkanoylhydrazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{2-4} -alkanoylhydrazino- oder C_{1-3} -Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die

- 11 -

Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, HOOC-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, R₃NR₄- oder R₃NR₄-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Isoxazolidin-1-ylcarbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 2,3-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-ylcarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend

- 12 -

erwähnten C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_1 eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y_1 und Y_2 vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch C_{2-4} -Alkanoyl- oder C_{5-7} -Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxy-, Amino- und Iminogruppen außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel Ia sind diejenigen, in denen

A eine C_{1-3} -Alkylengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

R_a eine in 1-Stellung durch den R_1 -CO-Rest substituierte C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in der

R_1 eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-

C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine in 1-Stellung durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R_3NR_4 - oder R_3NR_4 - C_{1-3} -alkyl-Gruppe und

durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 2,3-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Imidazol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Isoxazolidin-1-ylcarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloal-

küleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition des Restes Y_2 vorkommende Iminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine in 1-Stellung durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

- 17 -

eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe, die durch $C_{2,4}$ -Alkanoyl- oder $C_{5,7}$ -Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituiert ist,

R_b eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe und

R_c eine gegebenenfalls durch eine 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, $C_{1,8}$ -Alkoxy-carbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten, wobei der Benzoylteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch $C_{1,3}$ -Alkyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren $C_{1,3}$ -Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Methylengruppe,

B ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

R_a eine in 1-Stellung durch den R_1 -CO-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R_1 eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen jeweils der Methyl- oder Ethylteil durch eine Carboxy-, Carboxy- $C_{1,3}$ -alkoxy-, Carboxy- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder N-($C_{1,3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1,3}$ -alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R_2 -CX-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- Pyrazolylgruppe und

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1-3} -Alkoxyimino- oder C_{1-3} -Alkyldengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sind, darstellen,

eine in 1-Stellung durch eine Imidazolgruppe substituierte C_{1-2} -Alkylgruppe, in der der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazolringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Benzimidazolon-1-yl-Gruppe substituierte C_{1-2} -Alkylgruppe, wobei der Imidazolonring durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann, darstellen,

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R_3NR_4 - oder R_3NR_4 - C_{1-3} -alkyl-Gruppe und

durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine Isoxazolidin-1-ylcarbonylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, in denen

- 19 -

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, eine Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt,

eine in 1-Stellung durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-2} -Alkylgruppe, in der

R_5 eine Pyridinyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe darstellen,

eine durch eine in 3-Stellung durch ein Chloratom substituierte n-Propylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyclopentylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch eine Cyclopentylaminogruppe substituierte Cyclopropylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe substituiert ist,

R_b eine Methylgruppe und

R_c eine gegebenenfalls durch eine C_{1-8} -Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

- 20 -

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in denen

A eine Methylengruppe,

B eine Iminogruppe,

R_a eine in 1-Stellung durch den R₁-CO-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen jeweils der Methyl- oder Ethylteil durch eine Carboxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-carboxy-C_{1,3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- Pyrazolylgruppe und

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1,3}-Alkoxyimino- oder C_{1,3}-Alkyldengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sind, darstellen,

eine in 1-Stellung durch eine Imidazolgruppe substituierte C_{1,2}-Alkylgruppe, in der der Imidazolring durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert sein kann oder durch zwei Methylgruppen und eine Ethylgruppe substituiert ist, wobei zusätzlich einer der vorstehend erwähnten Methyl- oder Ethylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R₃NR₄- oder R₃NR₄-CH₂-Gruppe und

- 21 -

durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₄ eine C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe darstellen, in denen

Y₂ eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, eine Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt,

R_b eine Methylgruppe und

R_c eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

wobei insbesondere diejenigen vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt sind, in denen der Rest R_a in 5-Stellung steht,

deren C₁₋₃-Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol,

- 22 -

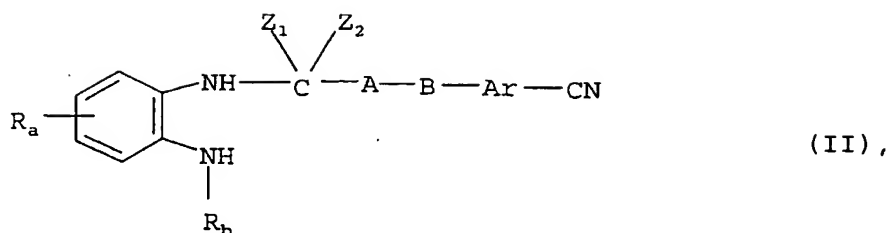
- (b) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(carboxymethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol,
- (c) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol,
- (d) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(2-carboxyethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol,
- (e) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[2-(2-carboxyethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol
- (f) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol und
- (g) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

sowie deren C₁₋₃-Alkanolester, deren N-(C₁₋₈-Alkoxycarbonyl)-, N-Benzoyloxycarbonyl- und N-Benzoyl-amidine, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyanogruppe darstellt:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

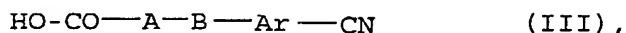
R_a , R_b , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind, Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, N,N-Dicyclohexyl-carbodiimid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kalium-ethylat oder Kalium-tert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II im

- 24 -

Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-verbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

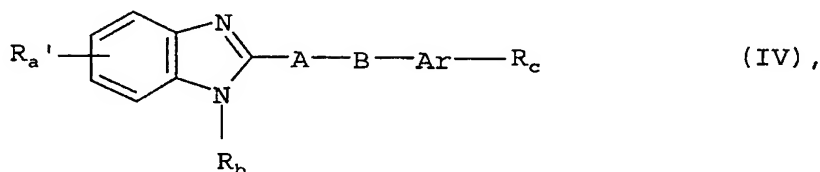


in der

Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind, durch Acylierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten entsprechenden Aminoverbindung hergestellt wird.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine $R_2\text{-CX}'\text{-C}_{3-5}\text{-cycloalkylengruppe}$ bedeutet, in der R_2 wie eingangs erwähnt definiert ist und X' einen der für X eingangs erwähnten Iminoreste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_c , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und R_a' eine $R_2\text{-CO-C}_{3-5}\text{-cycloalkylengruppe}$ darstellt, wobei

R_2 wie eingangs erwähnt definiert ist,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

X' eine der für X eingangs erwähnten Iminoreste darstellt.

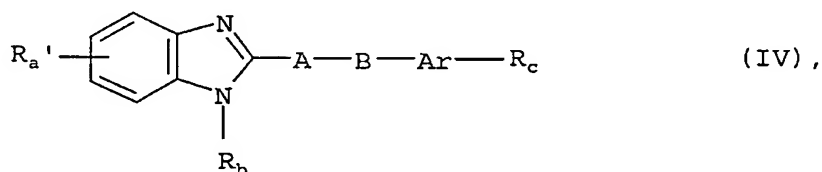
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol/Toluol, Ethanol, Isopropanol oder Xylol und zweckmäßi-

- 25 -

gerweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb, Natriumsulfat oder Calciumchlorid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_2 -CX"-C₃₋₅-cycloalkylengruppe bedeutet, in der R_2 wie eingangs erwähnt definiert ist und X" einen der für X eingangs erwähnten Alkylidenreste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_c , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und R_a' eine R_2 -CO-C₃₋₅-cycloalkylengruppe darstellt, wobei

R_2 wie eingangs erwähnt definiert ist,

mit einem Phospon der allgemeinen Formel



in der

X" einen der für X eingangs erwähnten Alkylidenreste und Z_3 eine Triphenylphospono- oder Di-(C₁₋₃-alkoxy)phosponogruppe wie die Triethoxyphosponogruppe darstellt.

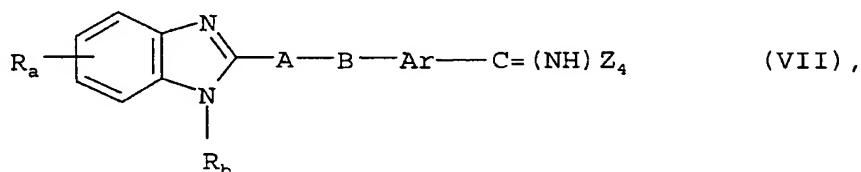
Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Schutzgas in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dioxan, Diethylether oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart einer Base wie Kalium-tert.butylat, Natriumethylat oder Natriumhydrid bei

- 26 -

Temperaturen zwischen -25 und 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -15° und der Raumtemperatur, durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_4 eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

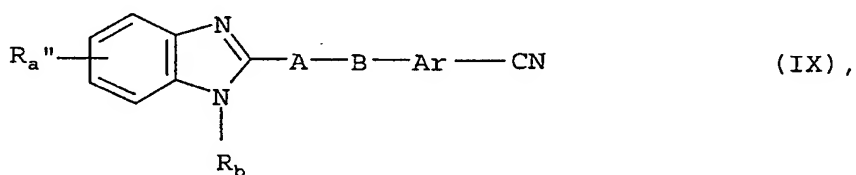
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel VIII oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

- 27 -

Eine Verbindung der allgemeinen Formel VII erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



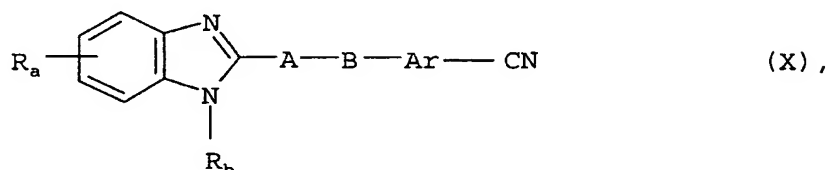
in der

R_b , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und R_a eine Aminocarbonylaminogruppe, die in 3-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Hydroxyamidinogruppe darstellt:

Umsetzung eines Nitrils der allgemeinen Formel



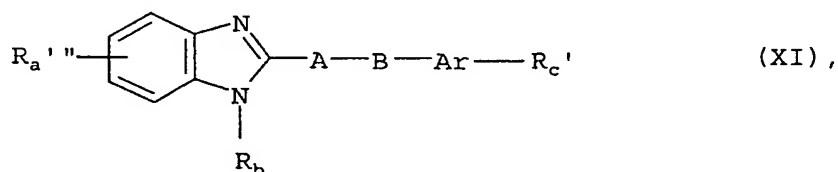
in der

R_a , R_b , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan oder Dioxan/-Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Carboxygruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_a wie eingangs erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und

R_a'' und R_c' die für R_a und R_c eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R_a eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_c eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_a wie eingangs erwähnt definiert ist,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R_a eine Carboxygruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_a wie eingangs erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert.-Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren

- 30 -

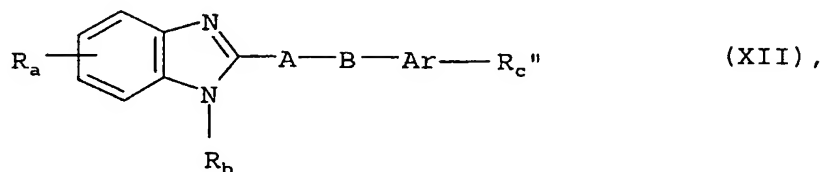
Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der Formel XI beispielsweise die tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der Formel XI beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxycarbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

R_a , R_b , Ar, A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und R_c'' eine Amidinogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_s eine C_{1-8} -Alkoxycarbonylgruppe oder den Acylrest einer der eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und Z_s eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, oder eine p-Nitrophenylgruppe bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII, in der Z_s eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine $(R_3NR_4)-C_{1-3}$ -alkylgruppe enthält, in der mindestens einer der Reste R_3 oder R_4 ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine NH_2-C_{1-3} -alkylgruppe enthält, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Acrylsäureester in eine entsprechende 2-(C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl)-ethyl-Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine $(R_3NR_4)-C_{1-3}$ -alkylgruppe enthält, in der R_3 und R_4 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Dihalogenalkan in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine entsprechende 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_6 eine Amidinogruppe darstellt, so kann diese anschließend durch Umsetzung mit einem Halogenessigsäurederivat sowie anschließender Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_6 eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, so kann diese anschließend mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_6 eine Carboxygruppe enthält, so kann diese anschließend mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden 2-(C₁₋₃-Alkoxycarbonyl)-ethyl-Verbindung wird mit einem entsprechenden Acrylsäureester vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden 4- bis 7-gliedrigen Cycloalkylenimino-Verbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Dihalogenalcan vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche

- 35 -

gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch,

- 36 -

z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gege-

- 37 -

benenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIII, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel III wird beispielsweise von Jack Robinson in J. Chem. Soc. 1941, 744, die der Benzimidazole von Katritzky und Rees in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Oxford, Pergamon Press, 1984, von Schaumann in Hetarene III, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1993, beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

eine Verbindung der allgemeinen Formeln IV, VII, IX, X, XI und XII durch Cyclisierung einer entsprechenden substituierten Verbindung gemäß Verfahren a) und erforderlichenfalls anschließende Reduktion einer im Phenylteil vorhandenen Nitrogruppe sowie anschließender Acylierung, Amidierung und/oder Halogenierung.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffato-

men auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/-oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyl-oxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder or-

- 39 -

ganischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_c eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid,

B = (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(carboxymethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid,

C = 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid,

- 40 -

D = 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(2-carboxyethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid,

E = 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[2-(2-carboxyethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid,

F = 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid und

G = 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

Material:-Plasma, aus humanem Citratblut,
-PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298),
-Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg (ORH 056/57),
-Diethylbarbiturat-Puffer, Behring Werke, Marburg (ORWH 60/61),
-Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aPTT-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wurde für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0.1 ml Calcium-Lösung wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerin-

- 41 -

nung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aPTT-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	aPTT-Zeit (ED ₂₀₀ in μ M)
A	0.12
B	0.42
C	0.31
D	0.29
E	0.29
F	0.20
G	0.17

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen

- 42 -

Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonaren Fibrosis, geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-1-cyclopropan-carbonsäure -

Zu 350 ml rauchender Salpetersäure werden bei -25°C portionsweise 50.0 g (0.21 Mol) 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclopropan-carbonsäure gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten bei -25°C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 58.5 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

b. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-1-cyclopropan-carbonsäure

20.0 g (0.083 Mol) 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-1-cyclopropan-carbonsäure und 100 ml Methylaminlösung (40%ig in H₂O) werden in einem Druckgefäß fünf Stunden auf 80°C erhitzt. Der Inhalt wird zur Trockene eingedampft, in Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 16.9 g (93 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c. 4-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin

2.4 g (0.01 Mol) 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-1-cyclopropan-carbonsäure werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 3.2 g (0.01 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 0.7 g (0.01 Mol) Pyrrolidin und 1.1 g (0.01 Mol) N-Methyl-morpholin 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.8 g (61 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d. 4-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin

1.8 g (6.2 mMol) 4-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 40 ml Methanol und 40 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0.4 g Palladium-auf Aktivkohle (10%) 4 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Ausbeute: 1.6 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e. 4-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl)aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 4-Cyanophenylglycin und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

f. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol

1.7 g (0.004 Mol) 4-[1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl)aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin werden in 7 ml Eisessig 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und anschließend an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 2 bis 3 % Methanol eluiert wird.

Ausbeute: 1.0 g (62 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

g. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

1.0 g (2.5 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol werden in 50 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und

- 45 -

5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 50 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 2.3 g (25 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 60 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Methanol (7:1) eluiert wird.

Ausbeute: 700 mg (62 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{24}H_{28}N_6O \times HCl$ (416.54/453.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 417$

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(3-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 45 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{26}H_{32}N_6O \times HCl$ (444.59/481.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 445$

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{25}H_{30}N_6O \times HCl$ (430.56/467.93)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 431$

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 2:1:0.25)

$C_{25}H_{31}N_7O \times HCl$ (445.58/482.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2,3-dihydro-indolin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 60 % der Theorie,

- 46 -

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₈H₂₈N₆O x HCl (464.58/501.04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 465

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-((2-ethoxycarbonylethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₀H₃₈N₆O₃ x HCl (530.67/567.13)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 531

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-((2-ethoxycarbonylethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₂₉H₃₆N₆O₃ x HCl (516.64/553.10)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 517

(M+2H)⁺⁺ = 259

(7) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-methyl-aminomethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 65 % der Theorie,

C₃₁H₄₁N₇O₃ x HCl (559.72/ 596.18)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 560

(M+2H)⁺⁺ = 280.6

(8) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(2-ethoxycarbonylmethyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 61 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2 + 1 %
Eisessig)

C₂₉H₃₆N₆O₄ x HCl (532.66/569.11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 533

(M+2H)⁺⁺ = 267

Beispiel 2

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(1-cyclopentylcarbonyl-3-chlor-n-propyl)-benzimidazol-hydrochlorid

a. 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-chlorbenzol -

2.4 g (0.1 Mol) Magnesiumspäne werden in 10 ml Ether suspendiert. Nach Zugabe von einer Spatelspitze Jod werden 14.9 g (0.1 Mol) Bromcyclopentan in 40 ml Ether langsam zugetropft, wobei am Anfang durch leichtes Erwärmen die Reaktion gestartet wird. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eine Lösung von 14.0 g (0.08 Mol) 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclopropancarbnitril in 75 ml Ether zugeben und weitere 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure auf pH 3 gestellt und mit Ether extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (19:1 und 15:1) eluiert.

Ausbeute: 3.0 g (12 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b. 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-2-nitro-chlorbenzol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)-cyclopropyl]-chlorbenzol und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

c. 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-2-nitro-N-methylanilin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)-cyclopropyl]-2-nitro-chlorbenzol und wäßriger Methyaminlösung.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 48 -

d. 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin

2.3 g (7.9 mMol) 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 125 ml Essigester und 25 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 1.0 g Raney-Nickel 1.5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 2.0 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl-aminomethylcarbonylamino)-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)-cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 4-Cyano-phenyl-glycin und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(cyclopentylcarbonyl)-cyclopropyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[1-(Cyclopentylcarbonyl)cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl-aminomethylcarbonylamino)-N-methyl-anilin in Eisessig.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

g. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(1-cyclopentylcarbonyl-3-chlor-n-propyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(1-cyclopentylcarbonyl-3-chlor-n-propyl)-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

C₂₅H₃₀ClN₅O x HCl (452.00/488.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 452/4 (Cl))

Beispiel 3

(E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl-benzol

Zu 100 ml Butyllithium (1.6 M in Hexan) wird bei -40 bis -50°C eine Lösung von 21.4 g (0.135 Mol) 3-Brompyridin in 125 ml Ether zugetropft und danach noch 20 Minuten bei -40°C gerührt. Anschließend wird auf -60°C abgekühlt und eine Lösung von 20.1 g (0.14 Mol) 1-Phenyl-cyclopropan-carbonitril in 125 ml Ether zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 5 Stunden gerührt. Die Suspension wird mit 20%iger Salzsäure versetzt und 30 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird mit 20%iger Natronlauge auf pH 8 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (9:1) eluiert wird.

Ausbeute: 14.0 g (46 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.27 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 9:1)

b. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl-benzol und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 53.7 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.29 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-anilin

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-nitrobenzol und Raney-Nickel in Essigester/Ethanol.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 50 -

d. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-trifluoracetyl-anilin

8.0 g (33.5 mMol) 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-anilin werden in 100 ml Chlorbenzol gelöst und nach Zugabe von 15 ml Trifluoressigsäureanhydrid zwei Stunden bei 110°C gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Petrolether/Ether (9:1) verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 10.0 g (88 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-nitro-trifluoracetylanilin

13 ml konz. Schwefelsäure und 16 ml 65%ige Salpetersäure werden bei -5°C portionsweise mit 1.7 g (5 mMol) 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-trifluoracetylanilin versetzt. Anschließend wird noch 30 Minuten ohne Kühlung gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (50:1 und 25:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether/Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.2 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-nitro-N-trifluoracetyl-N-methyl-anilin

1.15 g (3.0 mMol) 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-nitro-trifluoracetylanilin werden in 50 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 2.0 g Kaliumcarbonat und 0.8 ml Methyliodid zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (1:1 und 1:4) eluiert wird.

Ausbeute: 0.88 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

- 51 -

g. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin

7.4 g (18.8 mMol) 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-nitro-N-trifluoracetyl-N-methyl-anilin werden in 200 ml 20%ige Kalilauge eine Stunde bei 30°C gerührt. Anschließend wird mit Isopropanol verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit 10.0 g Aluminiumoxid versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (4:1 und 1:1) eluiert wird.

Ausbeute: 2.6 g (47 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

h. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin und Raney-Nickel in Essigester/Ethanol.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

i. 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl)-aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[1-[(Pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 4-Cyanophenylglycin und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

k. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(Pyridin-3-yl-carbonyl)-cyclopropyl-2-(4-cyanophenyl)-aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin in Eisessig.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 52 -

l. (E/Z)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-(carboxymethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]benzimidazol
1.6 g (4.0 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol, 3.0 g (12 mMol) Carboxy-methoxylamin-hemihydrat, 0.84 ml Triethylamin, 12 g Molekularsieb 3A und 12 g Molekularsieb 4A werden in 80 ml Methanol und 40 ml Toluol 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Molekularsieb abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig (25:1:0 und 8:2:0.2) eluiert wird.

Ausbeute: 0.9 g (48 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.2)

m. (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus (E/Z)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.2)

C₂₉H₃₁N₇O₃ x HCl (525.62/562.09)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 526

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.2)

- 53 -

 $C_{29}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (525.62/562.09)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$

(2) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[phenyl-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 18 % der Theorie,

 $C_{30}H_{32}N_6O_3 \times HCl$ (524.63/561.09)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 525$ $(M-H+HCl)^+ = 559/61$ (Cl)

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(1-methyl-pyrazol-5-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 10 % der Theorie,

 $C_{24}H_{25}N_7O \times HCl$ (427.51/ 463.97)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 428$ $(M+H+HCl)^+ = 464/6$ (Cl)

(4) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(1-methyl-pyrazol-5-yl-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2 + 1 % Eisessig)

 $C_{28}H_{32}N_8O_3 \times HCl$ (528.63/565.08)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 529$

(5) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[phenyl-(3-ethoxycarbonyl-n-propyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

 $C_{32}H_{36}N_6O_3 \times 2 HCl$ (552.69/625.60)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 553$

Beispiel 4

(E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(carboxymethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

150 mg (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid und 2.5 ml 2N Natronlauge werden in 10 ml Ethanol 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8:2:0.1)

C₂₇H₂₇N₇O₃ x HCl (497.58/534.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 498

(M+Na)⁺ = 520

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(2-carboxyethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.57 (Reversed Phase RP 18; Methanol/5% Natriumchloridlösung = 3:2)

C₂₈H₃₄N₆O₃ x HCl (502.62/539.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 503

(M+Na)⁺ = 525

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.73 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5% Natriumchloridlösung = 1:2)

- 55 -

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491.60/564.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

$(M+2H)^{++} = 247$

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(3-carboxypropionylamino)-1-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.70 (RP 8; Methanol/5% Natriumchloridlösung = 1 : 2)

$C_{25}H_{30}N_6O_5 \times HCl$ (494.55/531.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

$(2M+H)^+ = 989$

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{24}H_{29}N_7O_3 \times HCl$ (463.54/500.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$

$(M+2H)^+ = 232.6$

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(2-carboxyethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 94 % der Theorie,

$C_{27}H_{32}N_6O_3 \times HCl$ (488.59/525.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 489$

$(M+Na)^+ = 511$

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylcarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{25}H_{29}N_7O_4 \times HCl$ (491.55/528.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

$(M+H+Na)^{++} = 257.7$

- 56 -

(7) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylcarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 92 % der Theorie,

$C_{26}H_{31}N_7O_4 \times HCl$ (505.58/542.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$

$(M+H+Na)^{++} = 264.7$

(8) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(5-methyl-3-carboxymethyl-imidazolin-2,4-dion-5-yl)-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{22}H_{23}N_7O_4 \times HCl$ (449.47/485.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$

$(M+2Na)^{++} = 247.7$

(9) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-(carboxymethoxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_7O_3 \times HCl$ (497.56/534.09)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$

$(M+Na)^+ = 520$

(10) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(N-(2-carboxyethyl)-N-methyl-aminomethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]-cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 100 % der Theorie,

$C_{29}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (531.66/568.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 532$

$(M-H)^- = 530$

(11) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[N-(2-carboxyethyl)-N-(2-pyridyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{25}H_{27}N_7O_2 \times HCl$ (457.54/493.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$

- 57 -

(12) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(N-benzolsulfonyl-N-carboxymethyl-aminomethyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{25}H_{26}N_6O_4S \times HCl$ (506.59/543.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 507$

(13) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[2-(2-carboxyethyl)-benzimidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 76% der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_7O_2 \times HCl$ (481.56/518.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 482$

$(M+2H)^{2+} = 242$

$(M+Na)^+ = 504$

$(M+H+Na)^{2+} = 253$

$(M-H+2Na)^+ = 526$

$(M+2Na)^{2+} = 264$

(14) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(2-methyl-4-carboxy-imidazol-1-yl-methyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 61% der Theorie,

$C_{22}H_{23}N_7O_2 \times HCl$ (417.47/453.92)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 418$

(15) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[3-(3-carboxy-n-propyl)-benzimidazol-2-on-1-yl-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 86% der Theorie,

$C_{28}H_{29}N_7O_3 \times HCl$ (511.59/548.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$

$(M+Na)^+ = 534$

$(M+H+Na)^{2+} = 267.7$

$(M+2Na)^{2+} = 278.8$

(16) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[3-(2-carboxyethyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on-1-yl-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 83% der Theorie,

- 58 -

 $C_{26}H_{26}N_8O_3 \times HCl$ (498.55/535)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$ $(M+Na)^+ = 521$ $(M-H)^- = 497$ $(2M-H)^- = 995$

(17) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[2-(2-carboxyethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 68% der Theorie,

R_f -Wert: 0.70 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5% Natriumchloridlösung = 6:4)

 $C_{25}H_{29}N_7O_2 \times HCl$ (459.56/496.01)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 460$ $(M+Na)^+ = 482$ $(M+H+Na)^{2+} = 241$

(18) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[phenyl-(carboxymethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 70% der Theorie,

 $C_{28}H_{28}N_6O_3 \times 2HCl$ (496.57/569.5)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 497$ $(M-H)^- = 495$

(19) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-(carboxymethyliden)-methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 37% der Theorie

R_f -Wert: 0.45 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5% Natriumchloridlösung = 6:4)

 $C_{27}H_{26}N_6O_2 \times HCl$ (466.55/503.0)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 467$

- 59 -

(20) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(1-methyl-pyrazol-5-yl)-(carboxymethyloxyimino)methylen]-cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 30% der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Reversed Phase RP 8; (5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

$C_{26}H_{28}N_8O_3 \times HCl$ (500.58/537.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 501$

$(M-H)^- = 499$

$(M+Cl)^+ = 535/537$ (Cl)

(21) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[phenyl-(3-carboxy-n-propyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 3:2)

$C_{30}H_{32}N_6O_3 \times 2 HCl$ (524.64/597.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 525$

Beispiel 5

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 5-(4-Chlorphenyl)-imidazolidin-2,4-dion

15.0 g (0.11 Mol) 4-Chlorbenzaldehyd, 51.3 g (0.53 Mol) Ammoniumcarbonat und 7.6 g (0.12 Mol) Kaliumcyanat werden in 150 ml Wasser und 150 ml Methanol 18 Stunden bei 55°C gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 8.6 g (38 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 215°C

b. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-imidazolidin-2,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-(4-Chlorphenyl)-imidazolidin-2,4-dion und rauchender Salpetersäure.

- 60 -

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c. 4-Chlor-3-nitro-phenylalanin-hydrochlorid

560 mg (2.2 mMol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-imidazolidin-2,4-dion werden in 20 ml halbkonz. Salzsäure 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, vom Unlöslichen abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in Ethanol gelöst, zur Trockene eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 380 mg (65 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 186°C

d. 4-Chlor-3-nitro-N-tert.butyloxycarbonyl-phenylalanin

5.7 g (17.8 mMol) 4-Chlor-3-nitro-phenylalanin-hydrochlorid werden in 50 ml Dioxan und 25 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 5.5 ml (39.1 mMol) Triethylamin und 4.8 g (21.3 mMol) Di-tert.butyldicarbonat 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 0.5 M Kaliumhydrogensulfatlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 6.3 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e. 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-Chlor-3-nitro-N-tert.butyloxycarbonyl-phenylalanin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Pyrrolidin und N-Ethyl-diisopropylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 203°C

- 61 -

f. 2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonyl-amino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon und Methylaminlösung.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

g. 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonyl-amino-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon und Palladium auf Aktivkohle in Methylenchlorid/Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

h. 2-[4-Methylamino-3-(4-cyanophenylaminomethylcarbonylamino)-phenyl]-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, 4-Cyano-phenylglycin und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

i. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-aminomethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 2-[4-Methylamino-3-(4-cyanophenylaminomethylcarbonylamino)-phenyl]-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon in Eisessig.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

- 62 -

k. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-aminomethyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

$C_{22}H_{27}N_7O \times HCl$ (405.50/441.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 406$

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-N-acetyl-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 29 % der Theorie,

$C_{24}H_{29}N_7O_2 \times HCl$ (447.54/484.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (519.65/556.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 520$

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491.59/528.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

$(M+2H)^{++} = 246.7$

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-N,N-di-(ethoxycarbonylmethyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 51 % der Theorie,

$C_{30}H_{39}N_7O_5 \times HCl$ (577.68/614.14)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 578$

- 63 -

$$(M+Na)^+ = 600$$

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-N-(ethoxycarbonylmethylcarbonyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 29 % der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_7O_4 \times HCl$ (519.60/556.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 520$

$$(M+2H)^{++} = 260.7$$

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \times HCl$ (505.62/542.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$

$$(M+2H)^{++} = 253.7$$

Beispiel 6

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amino]-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion

Zu 50 ml rauchender Salpetersäure werden bei -25°C bis -35°C portionsweise 10.0 g (4.45 mMol) 5-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion gegeben. Nach 45 Minuten bei -25 bis -20°C wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 10.5 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 173-178°C

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

b. 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

10.5 g (0.044 Mol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion werden in 200 ml Dioxan und 700 ml 6N Salz-

- 64 -

säure 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird eingedampft, mit Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.8 g (63 % d.Theorie),

R_f-Wert: 0.24 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

c. 2-tert.Butyloxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 5d aus 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure, Pyrokohlensäure-di-tert.butyldicarbonat und Triethylamin in Dioxan.

Ausbeute: 9.6 g (100 % d.Theorie),

R_f-Wert: 0.31 (Reversed Phase RP8, 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:2)

d. 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-tert.Butyloxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Pyrrolidin und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 94 % d.Theorie,

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

e. 2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon und Methylaminlösung in Dimethylformamid bei 160°C.

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

- 65 -

f. 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonyl-amino-1-pyrrolidin-1-yl-propanon

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100 % d.Theorie,

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

g. 2-[4-Methylamino-3-(4-cyanophenylaminomethylcarbonylamino)-phenyl]-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 4-Cyano-phenylglycin und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel; Essigester)

h. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-tert.butyloxycarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 2-[4-Methylamino-3-(4-cyanophenylaminomethylcarbonylamino)-phenyl]-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-propanon und Eisessig.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Essigester)

i. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

1.3 g (2.3 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-tert.butyloxycarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol werden in 20 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 40 ml halbkonz. Salzsäure zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Eis versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

- 66 -

Ausbeute: 0.9 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

k. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino]-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

0.4 g (1.04 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol werden in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.3 ml (2.7 mMol) Acrylsäureethylester 24 Stunden bei 95°C. gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (20:1 und 4:1) eluiert wird.

Ausbeute: 0.16 g (31 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

l. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino]-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino]-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

C₂₈H₃₇N₇O₃ x HCl (519.65/556.11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 520

(M+Na)⁺ = 542

Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(3-ethoxycarbonylpropionylamino)-1-ethoxycarbonyl-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 69 % der Theorie,

C₂₇H₃₄N₆O₅ x HCl (522.62/555.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 523

(M+H+Na)⁺⁺ = 273

- 67 -

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 95 % der Theorie,

$C_{28}H_{35}N_7O_4 \times HCl$ (533.64/570.10)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$

$(M+Na)^+ = 556$

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(3-ethoxycarbonylpropionylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 20 % der Theorie,

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \times HCl$ (547.66/584.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548$

$(M+H+Na)^{++} = 285.7$

(4) 2-[4-Amidinophenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-aminomethyl]-1-methyl-5-[1-dimethylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{30}H_{41}N_7O_3 \times HCl$ (547.71/584.17)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548$

$(M-H)^- = 546$

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonylethylamino)-1-(dimethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.60 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1/1)

$C_{26}H_{35}N_7O_3 \times HCl$ (493.63/530.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 494$

$(M-H+2HCl)^- = 564/566/568$ (Cl_2)

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 77 % der Theorie,

- 68 -

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1
+ 1 % Eisessig)

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \times HCl$ (505.63/542.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$

(7) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl-amino)-1-(N-ethyl-N-methylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{27}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (507.64/544.14)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 508$

$(M+Cl)^+ = 542/4$ (Cl)

(8) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(methoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1
+ 1 % Eisessig)

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (491.60/528.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

$(M-H+HCl)^+ = 526/8$ (Cl)

$(M-H+2HCl)^+ = 562/4/8$ (Cl₂)

(9) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N,N-bis(ethoxycarbonylmethyl)amino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 65 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1
+ 1 % Eisessig)

$C_{31}H_{41}N_7O_5 \times HCl$ (591.72/628.17)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 592$

$(M-H+HCl)^+ = 626/8$ (Cl)

$(M-H+2HCl)^+ = 662/4/6$ (Cl₂)

- 69 -

(10) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(isoxazolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 9% der Theorie,

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

C₂₆H₃₃N₇O₄ x HCl (507.60/544.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 508

(11) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-1-(isoxazolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

(12) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(N-methyl-N-ethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 58% der Theorie,

R_f-Wert: 0.70 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

C₂₆H₃₅N₇O₃ x 2 HCl (493.62/566.52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 494

(M+HCl-H)⁻ = 528/30 (Cl)

(13) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N,N-di(ethoxycarbonylmethyl)-amino)-1-(N-methyl-N-ethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 30% der Theorie,

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

C₃₀H₄₁N₇O₅ x 2 HCl (579,71/652.62)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 580

(M-H)⁻ = 578

(14) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(piperidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 82% der Theorie,

- 70 -

R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

C₂₈H₃₇N₇O₃ x 2 HCl (519.65/592.75)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 520

(M-H+HCl)⁻ = 534\6 (Cl)

(M-H+2HCl)⁻ = 590\2\4 (Cl₂)

(15) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(diethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 88% der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

C₂₇H₃₇N₇O₃ x 2 HCl (507.64/580.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 508

(M-H+2HCl)⁻ = 578/580/582 (Cl₂)

(16) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethyl-methylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 46 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1 + 1% Eisessig)

C₂₈H₃₇N₇O₃ x 2 HCl (519.65/592.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 520

(M+Cl)⁻ = 554/6 (Cl)

(17) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(tetrazol-5-yl-methylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

(18) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(3-ethoxycarbonyl-propylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 95% der Theorie,

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 1:1)

C₂₉H₃₉N₇O₃ x 2 HCl (533.68/606.58)

- 71 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$ Beispiel 7

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-cyclopentyl-N-(3-ethoxycarbonylpropionyl)-amino]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 4-((1-tert. Butyloxycarbonylamino)cyclopropyl)-2-nitro-N-methyl-anilin

15.0 g (63.5 mMol) 4-((1-Carboxy)cyclopropyl)-2-nitro-N-methyl-anilin und 17.6 ml (127 mMol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 8.3 g (76 mMol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur werden 0.75 g Tetrabutylammoniumbromid zugegeben. Anschließend wird eine Lösung von 6.3 g (96 mMol) Natriumazid in 20 ml Wasser zugetropft. Nach einer Stunde bei 0°C wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml tert. Butanol gelöst und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert.

Ausbeute: 15.5 g (77 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

b. 4-((1-Amino)cyclopropyl)-2-nitro-N-methyl-anilin-hydrochlorid

15.5 g (0.05 Mol) 4-[(1-tert. Butyloxycarbonylamino)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 50 ml Ethanol und 50 ml ethanolischer Salzsäure gelöst und 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

c. 4-[N-(1-Cyclopentylamino)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin

- 72 -

12.0 g (0.05 Mol) 4-[(1-Amino)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin-hydrochlorid werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 4.1 g (0.05 Mol) Cyclopentanon und 3.2 ml Eisessig unter Stickstoffatmosphäre portionsweise mit 13.6 g (0.064 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Cyclohexan (1:1) eluiert.

Ausbeute: 10.8 g (80 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

d. 4-[1-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)-cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin

1.0 g (3.6 mMol) 4-[(1-Cyclopentylamino)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.45 g (4.4 mMol) Triethylamin mit 0.65 g (4.4 mMol) Bernsteinsäureethylesterchlorid versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Essigester und Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt, die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Cyclohexan (1:1) eluiert wird.

Ausbeute: 1.3 g (90 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

e. 4-[1-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)-cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1d 4-[1-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)cyclopropyl]-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

- 73 -

f. 4-[1-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)-cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl)-aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin

Hergestellts analog Beispiel 1c 4-[1-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)cyclopropyl]-2-amino-N-methyl-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 4-Cyano-phenylglycin und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

g. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-cyclopentyl-N-(3-ethoxycarbonylpropionyl)-aminocyclopropyl]-benzimidazol

Hergestellts analog Beispiel 1f aus 4-[1-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)cyclopropyl]-2-(4-cyanophenyl)-aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin in Eisessig.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

h. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-cyclopentyl-N-(3-ethoxycarbonylpropionyl)-amino]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellts analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[N-cyclopentyl-N-(3-ethoxycarbonylpropionyl)-amino]cyclopropyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

C₃₀H₃₈N₆O₃ x HCl (530.68/567.14)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 531

Beispiel 8

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(5-methyl-3-ethoxycarbonylmethyl-imidazolin-2,4-dion-5-yl)benzimidazol-hydrochlorid

a. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

1.0 g (2.5 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.9 ml (7.9 mMol) Isocyanatoessigsäureethylester 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen, das kristalline Produkt abgesaugt und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak (20:1:0.01 und 10:1:0.01) eluiert wird.

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 9:1:0.01)

b. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(5-methyl-3-ethoxycarbonylmethyl-imidazolin-2,4-dion-5-yl)benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₄H₂₇N₇O₄ x HCl (477.52/513.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 478

Beispiel 9

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[N-(2-pyridyl)-
N-(2-ethoxycarbonylethyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydro-
chlorid

a. 4-(2-tert. Butyloxycarbonylethyl)-2-(pyridylaminomethyl)-
2-nitro-chlorbenzol

13.4 g (0.053 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzylbromid und 11.8 g
(0.053 Mol) 2-tert. Butyloxycarbonylethylamino-pyridin werden
in 80 ml N-Ethyl-diisopropylamin 3 Stunden bei 90°C gerührt.
Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chro-
matographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (8:2 und 7:3)
eluiert wird.

Ausbeute: 8.2 g (40 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 8:2)

b. 4-(2-tert. Butyloxycarbonylethyl)-2-(pyridylaminomethyl)-
2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(2-tert. Butyloxycar-
bonylethyl)-2-(pyridylaminomethyl)-2-nitro-chlorbenzol und
Methylaminlösung.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 4-(2-tert. Butyloxycarbonylethyl)-2-(pyridylaminomethyl)-
2-amino-N-methyl-anilin

1.6 g (4 mMol) 4-(2-tert. Butyloxycarbonylethyl)-2-(pyridyl-
aminomethyl)-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 200 ml Methanol
gelöst und nach Zugabe von 2 g Raney-Nickel mit 1 ml Hydrazin-
hydrat versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur
gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chro-
matographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (95:5) eluiert.

Ausbeute: 1.2 g (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

- 76 -

d. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[N-(2-pyridyl)-
N-(2-ethoxycarbonylethyl)-aminomethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(2-tert. Butyloxycarbonylethyl)-2-(pyridylaminomethyl)-2-amino-N-methyl-anilin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 4-Cyano-phenylglycin in Tetrahydrofuran und Eisessig.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

e. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[N-(2-pyridyl)-
N-(2-ethoxycarbonylethyl)-aminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 4-[(5-(2-tert. Butyloxycarbonylethyl)-2-pyridylaminomethyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-methylamino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₇H₃₁N₇O₂ x HCl (485.59/522.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 486

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[N-(ethoxycarbonylmethyl)-benzolsulfonylaminomethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C₂₇H₃₀N₆O₄S x HCl (534.64/571.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-(N-methyl-phenylcarbonylaminomethyl)-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 42 % der Theorie,

C₂₅H₂₆N₆O x HCl (426.53/462.96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 427

Beispiel 10

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-methyl-benzimidazol-1-yl)methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 1-(4-Chlor-3-nitrobenzyl)-2-methyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 9a aus 2-Methyl-benzimidazol und 4-Chlor-3-nitrobenzylchlorid in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{15}H_{12}ClN_3O_2$ (301.7)

Massenspektrum: $M^+ = 301/303$

b. 1-(4-Methylamino-3-nitrobenzyl)-2-methyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-(4-Chlor-3-nitrobenzyl)-2-methyl-benzimidazol und Methylamin.

Ausbeute: 96% der Theorie,

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 1-(4-Methylamino-3-aminobenzyl)-2-methyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(4-Methylamino-3-nitrobenzyl)-2-methyl-benzimidazol und Wasserstoff/Raney-Nickel.

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-methyl-benzimidazol-1-yl)methyl]-benzimidazol

Eine Mischung aus 1.94 g (11.0 mMol) N-(4-Cyanophenyl)-glycin⁻ und 1.78 g (11.0 mMol) Carbonyldiimidazol wird in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 2.7 g (10.46 mMol) 1-(4-Methylamino-3-aminobenzyl)-2-methyl-benzimidazol wird die Mischung weitere 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 80 ml Eisessig versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Danach wird erneut zur Trockene eingedampft, der so erhaltene Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt (ca. pH 10). Das dabei auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

- 78 -

Ausbeute: 4.1 g (96% der Theorie),

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{25}H_{22}N_6$ (406.5)

Massenspektrum: $M^+ = 406$

e. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-methyl-benzimidazol-1-yl)methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-methyl-benzimidazol-1-yl)methyl]-benzimidazol Salzsäure/Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 59% der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7 \cdot x HCl$ (423.5/459.9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 424$

$(M+2H)^{2+} = 217.7$

Analog Beispiel 10 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylloxymethyl)-1-methyl-5-[(imidazol-1-yl)methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 30% der Theorie,

$C_{20}H_{20}N_6O \cdot x HCl$ (360.4/396.9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 361$

$(M+2H)^{2+} = 181$

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(imidazol-1-yl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 70% der Theorie,

$C_{21}H_{23}N_7 \cdot x HCl$ (373.46/410)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 374$

$(M+2H)^{2+} = 187.6$

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 18% der Theorie,

$C_{24}H_{29}N_7 \cdot x 2HCl$ (415.55/488.46)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 416$

$(M+2H)^{2+} = 208.7$

- 79 -

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 36% der Theorie,

$C_{23}H_{27}N_7 \times 2HCl$ (401.52/437.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 402$

$(M+2H)^{2+} = 201.7$

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[N-(pyridin-2-yl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{23}H_{25}N_7 \times 2HCl$ (399.5/435.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 400$

$(M+2H)^{2+} = 200.6$

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 61% der Theorie,

$C_{29}H_{31}N_7O_2 \times HCl$ (509.62/546.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 510$

$(M+2H)^{2+} = 255.7$

$(M+H+Na)^{2+} = 266.7$

(7) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 35% der Theorie,

$C_{20}H_{21}N_7 \times HCl$ (359.44/395.89)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 360$

$(M+2H)^{2+} = 180.6$

(8) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-(2-acetylamino-ethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 42% der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_8O \times 2HCl$ (472.6/545.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 473$

$(M+2H)^{2+} = 237$

$(M+H+Na)^{2+} = 248$

- 80 -

(9) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-(2-aminocarbonyl-ethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 68% der Theorie,

$C_{25}H_{30}N_8O \times 2HCl$ (458.6/531.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 459

$(M+2H)^{2+}$ = 230

(10) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-methyl-4-ethoxycarbonyl-imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 34% der Theorie,

$C_{24}H_{27}N_7O_2 \times HCl$ (445.53/481.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 446

$(M+2H)^{2+}$ = 223.5

$(M+H+Na)^{2+}$ = 234.5

(11) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(3-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-benzimidazol-2-on-1-yl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 58% der Theorie,

$C_{30}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (539.64/576.09)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 540

$(M+H+Na)^{2+}$ = 281.7

(12) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on-1-yl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 29% der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_8O_3 \times HCl$ (526.6/563.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 527

$(M+2H)^{2+}$ = 264

$(M+H+Na)^{2+}$ = 275

(13) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(2-phenyl-imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 58% der Theorie,

- 81 -

 $C_{26}H_{25}N_7 \cdot x HCl$ (435.54/472)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$ $(M+Na)^+ = 218.6$

(14) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[(4,5-dimethyl-2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-imidazol-1-yl)-methyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 52% der Theorie,

 $C_{27}H_{33}N_7O_2 \cdot 2HCl$ (487.61/560.52)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 488$ $(M+2H)^{2+} = 244.6$

Beispiel 11

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonyl-azetidin-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-tert.butyl-oxycarbonyl-azetidin-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

0.8 g (1.86 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol und 1.65 g ((5.5 mMol) 2,4-Dibrombuttersäure-tert.butylester werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit 0.2 g (1.86 mMol) Natriumcarbonat versetzt und unter Stickstoff 30 Stunden bei 55°C gerührt. Nach Abkühlung wird vom weißen Niederschlag abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei als Elutionsmittel Essigester und Essigester/Ethanol/Ammoniak (20:1:0.01) verwendet werden. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.44 g (44% der Theorie) als Diastereomerenmischung,

 $C_{31}H_{38}N_6O_3$ (542.69)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$

- 82 -

b. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonyl-azetidin-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid (Diastereomeregemisch)

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylamino-methyl)-1-methyl-5-[1-(2-tert.butyloxycarbonyl-azetidin-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

$C_{29}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (531.66/568.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 532

$(M+H+HCl)^{2+}$ = 568/70 (Cl)

Beispiel 12

(E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-ethoxycarbonylmethyliden)-methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. (E/Z)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-ethoxycarbonylmethyliden)-methylen]cyclopropyl]-benzimidazol

897 mg (4.0 mMol) Phosphonoessigsäure-triethylester werden unter Argon in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei -15°C werden 449 mg (4.0 mMol) Kalium-tert.butylat zugesetzt. Nach 30 Minuten werden 815 mg (2.0 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyridin-3-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol portionsweise zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung noch 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Natriumchlorid-Lösung versetzt und 3x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und an Kieselgel chromatographiert, wobei als Elutionsmittel Dichlormethan mit 5% Ethanol verwendet wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingeeengt, der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 365 mg (38% der Theorie).

- 83 -

b. ((E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-ethoxycarbonylmethyliden)-methylen]cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestell analog Beispiel 1g aus (E/Z)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-3-yl)-ethoxycarbonylmethyliden)-methylen]cyclopropyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{29}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (494.60/531.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

Analog Beispiel 12 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-ethoxycarbonylmethyliden)-methylen]-cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 72 % der Theorie,

$C_{29}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (494.60/531.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

Beispiel 13

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxy-azetidin-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid (Diastereomerengemisch).

200 mg (0.35 mMol) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonyl-azetidin-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid werden in 30 ml 6N Salzsäure gelöst und 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Zusatz von Toluol eingedampft, der Rückstand wird mit Aceton/Ether verrieben, abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (>100 % der Theorie, enthält Ammoniumchlorid),

$C_{27}H_{33}N_7O_3 \times HCl$ (503.62/540.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 84 -

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylamino)-1-(dimethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 91% der Theorie,

R_f-Wert: 0.75 (Reversed Phase; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

C₂₄H₃₁N₇O₃ x HCl (465.56/502.01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 466

(M-H+2HCl)⁻ = 537/539 (Cl₂)

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.51 (Reversed Phase; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 3:2)

C₂₅H₃₁N₇O₃ x 2 HCl (477.57/550.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 478

(3) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-carboxymethyliden)-methylen]-cyclopropyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 65 % der Theorie,

C₂₇H₂₆N₆O₂ x HCl (466.55/503.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 467

(M+Cl)⁺ = 501/503 (Cl)

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methyl-carboxymethylcarbonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 1:1)

C₂₈H₃₅N₇O₄ x 2 HCl (533.64/606.64)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 534

(M-H)⁻ = 532

(M-H+HCl)⁻ = 568/70 (Cl)

- 85 -

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethyl-amino)-1-(N-ethyl-N-methylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.54 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 1:1)

C₂₅H₃₃N₇O₃ x 2 HCl (479.59/552.59)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 480

Beispiel 14

2-[4-(N-Hexyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonylethylamino)-1-(dimethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

1.5 g (2.8 mMol) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonylethylamino)-1-(dimethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid werden in 14 ml Wasser und 55 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 2.0 g Kaliumcarbonat und 1.0 ml (6 mMol) Chlorameisensäurehexylester versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abzug des Solvens im Vakuum wird der Rückstand mit Kochsalzlösung versetzt und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Methylenchlorid plus 2 bis 7.5% Ethanol eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, in wenig Essigester gelöst und mit Petrolether versetzt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.8 g (43 % der Theorie),

C₃₃H₄₇N₇O₅ (621.79)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 622

(M+Na)⁺ = 644

Beispiel 15

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester

Zu einer Lösung von 8.1 ml Diisopropylamin (85 mMol) in 20 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C 35 ml einer 1.6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan (61 mMol) zugetropft. Anschließend wird eine Lösung von 10.0 g (50 mMol) 2-(4-Chlor-phenyl)-propionsäuremethylester in 30 ml Tetrahydrofuran bei -78°C zugetropft. In das Reaktionsgemisch wird anschließend bei -20°C für 30 Minuten gasförmiges Formaldehyd eingeleitet. Nach Zugabe von 5%iger Citronensäure und Eisessig wird mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 1N Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Cyclohexan/Essigester (19:1; 9:1; 4:1; 1:1 und 0:1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 9.7 g (84% der Theorie) gelbes Öl, R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester 4:1)

b. 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 83% der Theorie,

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan 2:1 + Eisessig)

c. 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-methyl-3-nitrooxy-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure und Salpetersäure.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 129-132°C

$C_{10}H_9ClN_2O_7$, (304.64)

- 87 -

d. 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-methyl-3-hydroxy-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 6 aus 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-3-nitrooxy-2-methyl-propionsäure und 6N Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 98% der Theorie,

$C_{10}H_9ClNO_5$ (259.65)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 258/60$ (Cl)

$(2M-H)^- = 517/9$ (Cl₂)

e. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-hydroxy-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure und N-Methyl-benzylamin.

Ausbeute: 81% der Theorie,

$C_{18}H_{20}ClN_2O_5$ (344.37)

Massenspektrum: $M^+ = 344$

f. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure und N-Methyl-benzylamin.

Ausbeute: 96% der Theorie,

$C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397.48)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

$(M+Na)^+ = 420$

g. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methansulfonyloxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on

Eine Lösung von 1.2 g (3.0 mMol) 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit 1.3 ml (9.3 mMol) Triethylamin versetzt. Anschließend werden bei 2-5°C 0.27 ml (3.5 mMol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.4 g (98% der Theorie)

h. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on

Eine Lösung von 1.4 g (2.9 mMol) 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methansulfonyloxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on in 10 ml Dimethylformamid wird mit 20 ml einer 40%igen wäßrigen Methylaminlösung versetzt und 70 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Essigester/Ethanol (10:1, 9:1, 4:1 + 1% konz. Ammoniak) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 740 mg (61% der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 9:1 + 1% konz. Ammoniak)

i. 2-[4-(Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on

Hergestellt analog Beispiel 7d aus 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on und Malonsäure-methylester-chlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie,

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Ethanol 9:1 + Ammoniak)
C₂₇H₃₄N₄O₆ (510.60)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 509
(M+Na)⁺ = 533

j. 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 100% der Theorie,

- 89 -

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel; Essigester/Ethanol 9:1 +1% konz.
Ammoniak)

C₂₀H₃₀N₄O₄ (390.49)

Massenspektrum: M⁺ = 390

k. 4-[2-(3-(N-Methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino))-2-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on-2-yl]-2-(4-cyanophenyl)-aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on und O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 4-Cyanophenylglycin und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 95% der Theorie,

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol 9:1 + 1% konz.
Ammoniak)

l. 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[2-(3-(N-Methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino))-2-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on-2-yl]-2-(4-cyanophenyl)-aminomethylcarbonylamino-N-methyl-anilin in Eisessig.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

C₂₉H₃₄N₆O₄ (530.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 531

(M+Na)⁺ = 553

m. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

- 90 -

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1
+ Eisessig)

$C_{30}H_{39}N_7O_4 \times HCl$ (561.69/598.19)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 562
 $(M+Cl)^+$ = 596/8 (Cl)

Analog Beispiel 15 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 89 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times HCl$ (519.66/556.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 520
 $(M-H+HCl)^+$ = 554/6 (Cl)

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-acetat

Ausbeute: 45% der Theorie,

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2
+ 1 % Essigester)

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \times CH_3COOH$ (547.66/607.71)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 548
 $(M-H)^+$ = 546
 $(M-H+CH_3COOH)^+$ = 606

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(N-methyl-ethylaminocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethyl-methylamino)-2-(N-methyl-N-ethylaminocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

- 91 -

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(piperidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylsulfonyl-methylamino)-2-(piperidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(7) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-acetat

Ausbeute: 72% der Theorie,

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2

+ 1 % Eisessig)

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \times CH_3COOH$ (547.66/607.71)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548$

$(M-H)^- = 546$

(8) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethylcarbonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(9) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylsulfonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 14 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2)

$C_{28}H_{37}N_7O_5S \times HCl$ (583.65/620.17)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$

$(M+Na)^+ = 606$

(10) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(1H-tetrazol-5-yl)-methylcarbonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

- 92 -

(11) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 40 % der Theorie,

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \times 2 \text{ HCl}$ (519.65/592.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 520

$(M+Na)^+$ = 542

$(M+HCOO)^-$ = 564

$(M+Cl)^-$ = 554

Beispiel 16

2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(isoxazolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt durch Hydrolyse von 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(isoxazolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid mit Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.65 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

$C_{24}H_{29}N_7O_4 \times \text{HCl}$ (479.54/515.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 480

Analog Beispiel 16 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylamino)-1-(isoxazolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

(2) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(N-methyl-N-ethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 93% der Theorie,

R_f -Wert: 0.40 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 1:1)

- 93 -

 $C_{24}H_{31}N_7O_3 \times HCl$ (465.57/502.02)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 466 $(M+Cl-H)^- = 500/2$ (Cl)

(3) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-carboxymethyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 89% der Theorie,

 R_f -Wert: 0.57 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 4:3) $C_{27}H_{35}N_7O_3 \times 2 HCl$ (505.63/578.54)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 506 $(M+2H)^{++}$ = 253 $(M+H+Na)^{++}$ = 264.5

(4) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylcarbonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 90% der Theorie,

 R_f -Wert: 0.55 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 4:6) $C_{27}H_{33}N_7O_4 \times HCl$ (519.61/556.06)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 520 $(M-H)^- = 518$

(5) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-carboxymethyl-methylamino)-2-(N-ethyl-methylaminocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(6) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-carboxymethylcarbonyl-methylamino)-2-(N-ethyl-methylaminocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(7) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-carboxymethylcarbonyl-methylamino)-2-(piperidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

- 94 -

(8) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-carboxymethylsulfonyl-methylamino)-2-(piperidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(9) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(piperidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 81% der Theorie,

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 1:1)

C₂₆H₃₃N₇O₃ (491.60/528.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 492

(M-H)⁻ = 490

(10) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylcarbonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(11) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylsulfonylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-hydrochlorid

(12) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(diethylaminocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Ausbeute: 70% der Theorie,

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 1:1)

C₂₅H₃₃N₇O₃ x HCl (479.59/516.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 480

(M-H)⁻ = 478

(M-H+HCl)⁻ = 514/516 (Cl)

(13) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 22 % der Theorie,

- 95 -

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

C₂₆H₃₃N₇O₃ x 2 HCl (491.60/564.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 492

(M-H)⁻ = 490

(14) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-carboxymethyl-methylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

R_f-Wert: 0.48 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 3:2)

C₂₆H₃₃N₇O₃ x 2 HCl (491.60/564.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 492

(M-H)⁻ = 490

(15) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(3-carboxypropylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 82 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.73; (Reversed Phase; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:1)

C₂₇H₃₅N₇O₃ x 2 HCl (505.63/578.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 506

Beispiel 17

2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Eine Suspension von 1.4 g (2.4 mMol) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrochlorid in 5 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 2 ml Dimethylformamid wird mit 1.5 g (6 mMol) Benzoesäure-4-nitrophenylester versetzt, wobei unter Erwärmung in eine klare Lösung entsteht. Nach 2 Stunden bei 120°C wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird nach Abkühlung in Dichlormethan gelöst und an Kieselgel gereinigt, wobei mit zunächst mit Dichlormethan, später mit

- 96 -

Dichlormethan/Ethanol (50:1, 25:1, 18:1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, mit Wasser verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.7 g (49% der Theorie),

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{34}H_{39}N_7O_4$ (609.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 610$

$(M+Na)^+ = 632$

$(M-H)^- = 608$

Analog den Beispielen 14 und 17 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[4-(N-n-Hexyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 53% der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{47}N_7O_5$ (633.79)

Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 656$

$(M-H)^- = 632$

(2) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 46% der Theorie,

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{51}N_7O_5$ (661.84)

Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 684$

$(M-H)^- = 660$

(3) 2-[4-(N-n-Hexyloxycarbonyl-amidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(methoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

- 97 -

(4) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(methoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 32% der Theorie,

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₄₉N₇O₅ (647.82)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 670

(M-H)⁻ = 646

(5) 2-[4-(N-n-Hexyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 52% der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₇H₅₁N₇O₆ (689.85)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 690

(M-H)⁻ = 688

(M+Na)⁺ = 712

(M+HCl-H)⁻ = 724/26 (Cl)

(6) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonyl-amidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

(7) 2-[4-(N-n-Hexyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 21% der Theorie,

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₆H₄₉N₇O₆ (675.83)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 676

(M+Na)⁺ = 698

(M+HCl-H)⁻ = 724/26 (Cl)

(8) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonyl-amidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

- 98 -

(9) 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(methoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 34% der Theorie.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1
+ 1 % Ammoniak)

C₃₃H₃₇N₇O₄ (595.70)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 594

(M+Na)⁺ = 618

(10) 2-[4-(N-Isopropoxyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 66% der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₄H₄₅N₇O₆ (647.77)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 648

(M-H)⁻ = 646

(M+Na)⁺ = 670

(11) 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 23% der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₇H₄₃N₇O₅ (665.79)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 666

(M-H)⁻ = 664

(M+Na)⁺ = 688

(M+H+Cl)⁺ = 700/2 (Cl)

(12) 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 67% der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

- 99 -

 $C_{36}H_{41}N_7O_5$ (651.76)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 652 $(M-H)^-$ = 650 $(M+Na)^+$ = 674

(13) 2-[4-(N-n-Butyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 45% der Theorie,

 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1) $C_{34}H_{45}N_7O_6$ (647.77)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 648 $(M-H)^-$ = 646 $(M+Na)^+$ = 670 $(M-H+HCl)^-$ = 682/4 (Cl)

(14) 2-[4-(N-Ethyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 54% der Theorie,

 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1) $C_{33}H_{43}N_7O_6$ (633.75)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 634 $(M-H)^-$ = 632 $(M+Na)^+$ = 656

(15) 2-[4-(N-Ethyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 53% der Theorie,

 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1) $C_{32}H_{41}N_7O_6$ (619.72)Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 620 $(M-H)^-$ = 618 $(M+Na)^+$ = 642

- 100 -

(16) 2-[4-(N-Pyridin-3-yl-carbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(N-ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-prop-2-yl]-benzimidazol

Ausbeute: 16% der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{42}N_8O_5$ (666.78)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 665$

$(M+Na)^+ = 689$

(17) 2-[4-(N-n-Butyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 52% der Theorie,

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{43}N_7O_5$ (605.74)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 606$

$(M+Na)^+ = 628$

$(M-H)^- = 604$

(18) 2-[4-(N-Ethyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 30% der Theorie,

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{30}H_{39}N_7O_5$ (577.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 578$

$(M+Na)^+ = 600$

$(M-H)^- = 576$

(19) 2-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 51% der Theorie,

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{41}N_7O_5$ (639.75)

Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 662$

$(M-H)^- = 638$

- 101 -

(20) 2-[4-(N-Pyridin-3-yl-carbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 84 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 4:1)

$C_{33}H_{38}N_8O_4$ (610.72)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 611

$(M-H)^-$ = 609

$(M-HCOO)^-$ = 611

(21) 2-[4-(N-Acetoxymethyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 42% der Theorie,

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{39}N_7O_7$ (621.09)

Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 644

$(M-H)^-$ = 620

(22) 2-[4-(N-(2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl)-amidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 73% der Theorie,

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{30}H_{36}Cl_3N_7O_5$ (681)

Massenspektrum: M^+ = 679/81/3 (Cl_3)

$(M+Na)^+$ = 702/4/6 (Cl_3)

$(M-H)^-$ = 678/80/2 (Cl_3)

Beispiel 18

2-[4-(N-n-Octyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Eine Lösung von 0.2 g (0.3 mMol) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol in 3 ml Tetrahydrofuran und 2.5 ml Ethanol wird mit 1.1 ml 1N Natron-

- 102 -

lauge versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und mit 1 ml 1N Salzsäure versetzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur (pH 4) werden 2 Tropfen Ammoniak (33%ig) zugesetzt, wobei ein hellgelber Niederschlag ausfällt. Nach Absaugen des gebildeten Feststoffes wird das Filtrat mit 1 ml 1 N Salzsäure versetzt und unter Zusatz von Toluol eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.1 g (50% der Theorie),

R_f -Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 2:1)

$C_{34}H_{47}N_7O_5$ (633.79)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 634

$(M+H+Na)^{++}$ = 328,5

Beispiel 19

2-[4-(N-Hydroxyamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Eine Suspension von 0.6 g (1,2 mMol) 2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol in 50 ml Ethanol wird mit 0.47 g (7.8 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0.35 g (3.5 mMol) Natriumcarbonat versetzt und 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der Rückstand abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und in Wasser aufgenommen. Nach zweifacher Extraktion mit Dichlormethan werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (19/1 und 7/1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, mit Diisopropylether verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 0.025 g (4% der Theorie),

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{27}H_{35}N_7O_4$ (521.62)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 520

- 103 -

 $(M+Na)^+ = 544$ Beispiel 20

2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropoxyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

a. 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylamino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 9a aus 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-anilin und Bromessigsäureethylester in N-Ethyl-diisopropylamin.

Ausbeute: 78% der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

b. 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylamino-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylamino-essigsäureethylester und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 2-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-amino-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1e/f aus 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonyl-amino-1-pyrrolidin-1-yl-propanon, 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylamino-essigsäure und Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 34% der Theorie,

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

- 104 -

d. 2-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropoxyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 2-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol, Bromessigsäureisopropylester und Kaliumcarbonat in Isopropanol/Methylenchlorid.

Ausbeute: 42% der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

e. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(isopropoxyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-acetat

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropoxyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Wasserstoff/Palladium (10% auf Aktivkohle) in Ethanol/Eisessig.

Ausbeute: 69% der Theorie,

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 7:3)

f. 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropoxyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 17 aus 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(isopropoxyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-acetat und Benzoesäure-4-nitrophenylester in N-Ethyl-diisopropylamin/-Dimethylformamid.

Ausbeute: 26% der Theorie,

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₄₁N₇O₄ (623.75)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 646

(M-H)⁻ = 622

Analog Beispiel 20 werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 105 -

(1) 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(n-butyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

(2) 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(2-phenylethyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

(3) 2-[4-(N-n-Hexyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 40% der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{49}N_7O_5$ (647.82)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 648$

$(M-H)^- = 646$

$(M+Na)^+ = 670$

(4) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 31 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{37}H_{53}N_7O_5$ (675.88)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 674$

$(M+Na)^+ = 698$

(5) 2-[4-(N-(2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl)-amidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(isopropyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 43 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{38}Cl_3N_7O_5$ (695.05)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 692/694/696/698$ (Cl_3)

(6) 2-[4-(N-Phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(n-propyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

- 106 -

Ausbeute: 79 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

C₃₅H₄₁N₇O₄ (623.76)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 624

(M-H)⁻ = 622

(M+HCOO)⁻ = 668

(7) 2-[4-(N-n-Octyloxycarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(n-propyloxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Ausbeute: 53 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

C₃₇H₅₃N₇O₅ (675.88)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 676

(M+Na)⁺ = 698

(M-H)⁻ = 674

Beispiel 21

(R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

a. 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Mischung von 28 g (0.11 Mol) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure in 200 ml 5.6N ethanolischer Salzsäure wird 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 300 ml Essigester aufgeschlämmt und mit 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 21.1 g (68% der Theorie) hellbraunes Öl.

b. (R)-(+)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester

17.33 g (63.6 mMol) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester werden in 247 ml Isopropanol und 207 ml

- 107 -

Methanol gelöst und mit 9.54 g (63.6 mMol) L-(+)-Weinsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Die Lösung wird innerhalb von 3 Stunden auf 27°C abgekühlt, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Anschließend wird der gebildete Feststoff (21.5 g) in 400 ml Essigester aufgeschlämmt und mit 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Extraktion und Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7.68 g (44.4% der Theorie) hellgelben Öl,

$[\alpha]^{20} = + 4.38^\circ$ (Essigester)

HPLC-Analyse: ee-Wert >98.6%

c. (R)-(-)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 4 aus (R)-(+)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester und Natronlauge in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 63% der Theorie,

$[\alpha]^{20} = - 59.6^\circ$ (Methanol/Wasser 1:1)

d. (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 5d aus (R)-(-)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure und Pyrokohlensäure-di-tert. butyldicarbonat und Triethylamin in Dioxan.

Ausbeute: 100% der Theorie,

e. (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1b aus (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure und Methylamin.

Ausbeute: 69% der Theorie.

- 108 -

f. (R)-2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus (R)-2-tert. Butylloxycarbonylamino-2-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-propionsäure, Pyrrolidin und Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 96% der Theorie.

g. (R)-2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus (R)-2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 99% der Theorie.

h. (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-tert.butylloxycarbonylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1c/1f aus (R)-2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butylloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon, 4-Cyanophenylglycin, Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und anschließend Ringschluß in Eisessig.

Ausbeute: 100% der Theorie.

i. (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 6i aus (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-tert.butylloxycarbonylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und 6N Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 76% der Theorie.

k. (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 6k aus (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidino-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Jodessigsäureethylester/Kaliumcarbonat in Aceton.

Ausbeute: 75% der Theorie.

- 109 -

l. (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95% der Theorie.

m. (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \times 2HCl$ (477.57/550.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 478

$(M-H+HCl)^+$ = 512/514 (Cl)

$(M-H+2HCl)^+$ = 448/550/552 (Cl₂)

Beispiel 22

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

- 110 -

Beispiel 23Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 24Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

- 111 -

Beispiel 25Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 26Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 27Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 28Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

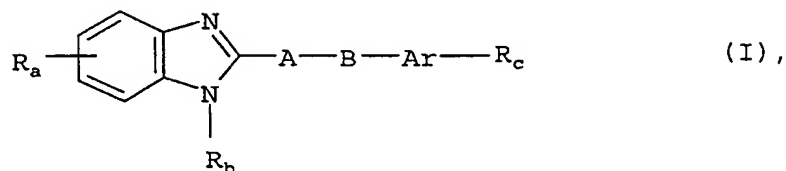
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_a eine R₁-CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

- 114 -

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkenyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-N-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-amino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-N-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonylamino-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C_{1-3} -Alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C_{1-3} -alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R_2 -CX- C_{3-5} -cycloalkylgruppe, in der

R_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-

- 115 -

C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino-, C₁₋₃-Alkylhydrazino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-Alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine C_{1,4}-Alkylgruppe, die

durch eine C_{1,3}-Alkyl-Y₁-C_{1,3}-alkyl-, HOOC-C_{1,3}-alkyl-Y₁-C_{1,3}-alkyl-, Tetrazolyl-C_{1,3}-alkyl-Y₂-, R₃NR₄- oder R₃NR₄-C_{1,3}-alkyl-Gruppe und

durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Isoxazolidinylcarbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 3,4-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C_{1,4}-Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1,3}-Alkylgruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C_{1,3}-Alkyl-Y₁-C_{1,3}-alkyl-Y₂-, Carboxy-C_{1,3}-alkyl-Y₁-C_{1,3}-alkyl-Y₂-, C_{1,3}-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C_{1,3}-alkyl-Y₂-Gruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C_{1,3}-Alkyl- oder Carboxy-C_{1,3}-alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₁ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

- 117 -

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y_1 und Y_2 vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

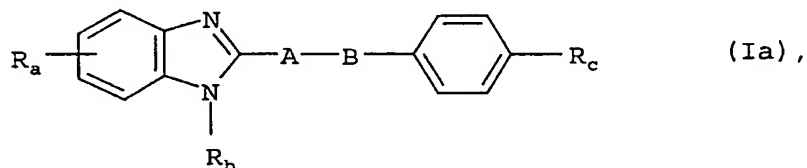
eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch C_{2-4} -Alkanoyl- oder C_{5-7} -Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_c eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze.

2. Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_a eine R₁-CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkenyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

- 119 -

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R₂-CX-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino-, C₁₋₃-Alkylhydrazino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-Alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{2,4}$ -Alkanoylamino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino-, $N-(C_{2,4}$ -Alkanoyl)- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine $C_{1,4}$ -Alkylgruppe, die

durch eine $C_{1,3}$ -Alkyl- Y_1 - $C_{1,3}$ -alkyl-, $HOOC-C_{1,3}$ -alkyl- Y_1 - $C_{1,3}$ -alkyl-, Tetrazolyl- $C_{1,3}$ -alkyl- Y_2 -, R_3NR_4 - oder $R_3NR_4-C_{1,3}$ -alkyl-Gruppe und

durch eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Isoxazolidin-1-ylcarbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 2,3-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-ylcarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der $C_{1,4}$ -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

- 121 -

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₁ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfinyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

Y₂ eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R₃NR₄-Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y₁ und Y₂ vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R₅NR₆-Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R₆ eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe darstellen,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch C₂₋₄-Alkanoyl- oder C₅₋₇-Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine oder zwei C_{1-6} -Alkoxycarbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxy-, Amino- und Iminogruppen außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Benzimidazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 2, in der

A eine C_{1-3} -Alkylengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

R_a eine in 1-Stellung durch den R_1 -CO-Rest substituierte C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in der

R_1 eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-N-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-amino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-N-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonylamino-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C_{1-3} -Alkyl)-3-(carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C_{1-3} -alkyl)-

- 123 -

3-(carboxy-C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte C_{3,5}-Cycloalkylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-carboxy-C_{1,3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und -

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1,3}-Alkylimino-, C_{1,3}-Alkoxyimino- oder C_{1,3}-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine in 1-Stellung durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C_{1,3}-Alkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen oder durch eine, zwei

- 124 -

oder drei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{2,4}$ -Alkanoylamino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino-, N-($C_{2,4}$ -Alkanoyl)- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{2,4}$ -Alkanoylamino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino-, N-($C_{2,4}$ -Alkanoyl)- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine $C_{1,4}$ -Alkylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R_3NR_4 - oder R_3NR_4 - $C_{1,3}$ -alkyl-Gruppe und

durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 2,3-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Imidazol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Isoxazolidin-1-ylcarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carb-

- 125 -

oxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition des Restes Y_2 vorkommende Iminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine in 1-Stellung durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch C_{2-4} -Alkanoyl- oder C_{5-7} -Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatome substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

R_6 eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_c eine gegebenenfalls durch eine 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, C_{1-8} -Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten, wobei der Benzoylteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren C_{1-3} -Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Benzimidazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 2, in der

A eine Methylengruppe,

B ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

R_a eine in 1-Stellung durch den R_1 -CO-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R_1 eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen jeweils der Methyl- oder Ethylteil durch eine Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R_2 -CX-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- Pyrazolylgruppe und

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1-3} -Alkoxyimino- oder C_{1-3} -Alkyldengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sind, darstellen,

- 127 -

eine in 1-Stellung durch eine Imidazolgruppe substituierte $C_{1,2}$ -Alkylgruppe, in der der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei $C_{1,3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, $C_{2,4}$ -Alkanoylamino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino-, N-($C_{2,4}$ -Alkanoyl)- $C_{1,3}$ -alkylamino- oder Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazolringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Benzimidazolon-1-yl-Gruppe substituierte $C_{1,2}$ -Alkylgruppe, wobei der Imidazolonring durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann, darstellen,

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R_3NR_4 - oder R_3NR_4 - $C_{1,3}$ -alkyl-Gruppe und

durch eine Di-($C_{1,3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine Isoxazolidin-1-ylcarbonylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte $C_{1,3}$ -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine $C_{1,3}$ -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- $C_{1,3}$ -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substitu-

- 128 -

ierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, eine Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt,

eine in 1-Stellung durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte $C_{1,2}$ -Alkylgruppe, in der

R_5 eine Pyridinyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe und

R_6 eine $C_{1,3}$ -Alkyl- oder Carboxy- $C_{1,3}$ -alkylgruppe darstellen,

eine durch eine in 3-Stellung durch ein Chloratom substituierte n-Propylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyclopentylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch eine Cyclopentylaminogruppe substituierte Cyclopropylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy- $C_{1,3}$ -alkylcarbonylgruppe substituiert ist,

R_b eine Methylgruppe und

R_c eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,8}$ -Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren $C_{1,3}$ -Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Benzimidazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 2, in der

A eine Methylengruppe,

B eine Iminogruppe,

R_a eine in 1-Stellung durch den R₁-CO-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen jeweils der Methyl- oder Ethylteil durch eine Carboxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-carboxy-C_{1,3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- Pyrazolylgruppe und

X ein Sauerstoffatom, eine C_{1,3}-Alkoxyimino- oder C_{1,3}-Alkyldengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sind, darstellen,

eine in 1-Stellung durch eine Imidazolgruppe substituierte C_{1,2}-Alkylgruppe, in der der Imidazolring durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert sein kann oder durch zwei Methylgruppen und eine Ethylgruppe substituiert ist, wobei zusätzlich einer der vorstehend erwähnten Methyl- oder Ethylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R₃NR₄- oder R₃NR₄-CH₂-Gruppe und

durch eine Di-(C_{1,3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils ein Alkylteil oder Al-

- 130 -

kylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 eine C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe darstellen, in denen

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, eine Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt,

R_b eine Methylgruppe und

R_c eine gegebenenfalls durch eine C_{1-8} -Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren C_{1-3} -Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Benzimidazole der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen der Rest R_a in 5-Stellung steht,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel Ia:

(a) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol,

(b) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(carboxymethyloxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol,

- 131 -

(c) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxyethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol,

(d) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(2-carboxyethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol,

(e) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[2-(2-carboxyethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol

(f) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol
und

(g) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol

sowie deren C₁₋₃-Alkanolester, deren N-(C₁₋₈-Alkoxycarbonyl)-, N-Benzyloxycarbonyl- und N-Benzoyl-amidine, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

8. 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol, dessen C₁₋₃-Alkanolester und deren N-(C₁₋₈-Alkoxycarbonyl)-, N-Benzyloxycarbonyl- und N-Benzoyl-amidine, deren Tautomere, Stereoisomere und Salze.

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

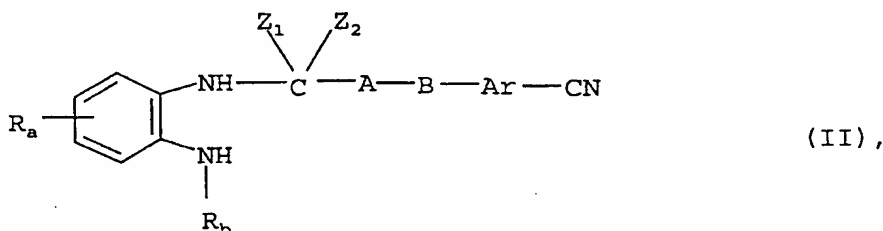
- 132 -

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyanogruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

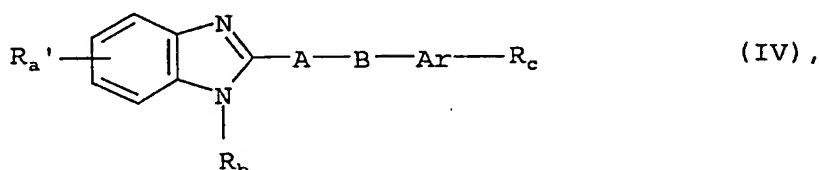
R_a , R_b , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind,

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Al-

kylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_2 -CX'-C₃₋₅-cycloalkylengruppe bedeutet, in der R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und X' einen der für X in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Iminoreste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_c , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_a' eine R_2 -CO-C₃₋₅-cycloalkylengruppe darstellt, wobei

R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

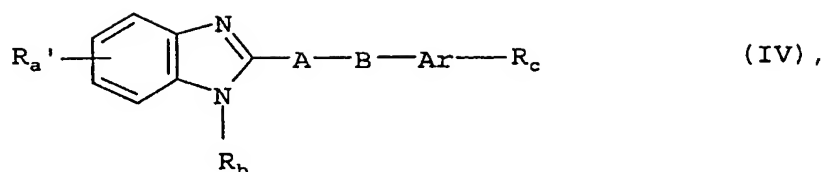


in der

X' eine der für X in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Iminoreste darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_2 -CX"-C₃₋₅-cycloalkylengruppe bedeutet, in der R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und X" einen der für X in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Alkyli-
denreste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 134 -



in der

R_b , R_c , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_a' eine R_2 -CO- C_{3-5} -cycloalkylengruppe darstellt, wobei

R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist,

mit einem Phosphon der allgemeinen Formel

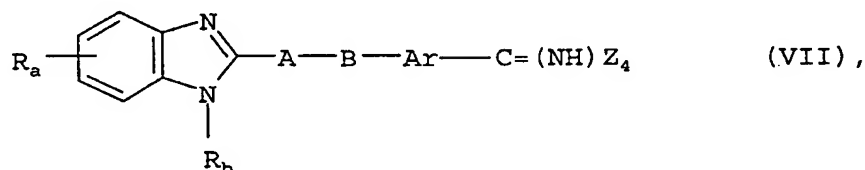


in der

X'' einen der für X in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Alkylidenreste und

Z_3 eine Triphenylphospono- oder Di-(C_{1-3} -alkoxy)phosponogruppe darstellt, umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

Z_4 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

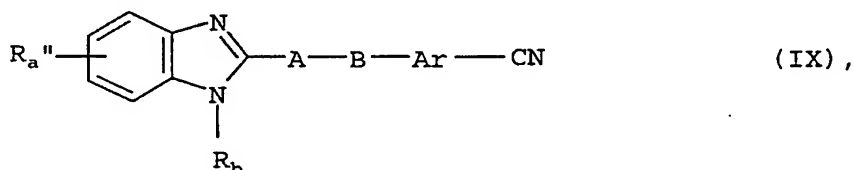
- 135 -



in der

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_8 eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

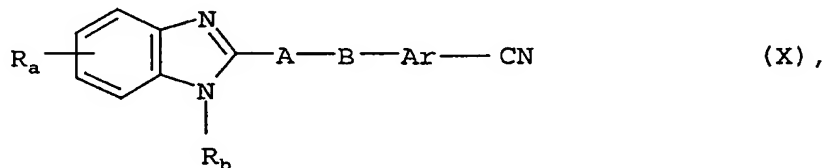


in der

R_b , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_a eine Aminocarbonylaminogruppe, die in 3-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist, bedeutet, cyclisiert wird oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_8 eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, ein Nitril der allgemeinen Formel

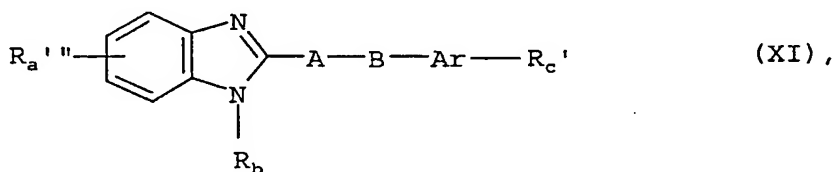


- 136 -

in der

R_a , R_b , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Carboxygruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist oder R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

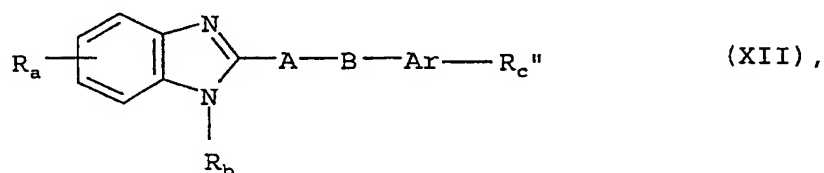
R_a' und R_c' die für R_a und R_c in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R_a eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist oder R_c eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R_a eine Carboxygruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist oder R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und R_c

- 137 -

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt, oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , Ar, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_c'' eine Amidinogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_9 eine C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppe oder den Acylrest einer der eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und

Z_5 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine (R_3NR_4) - C_{1-3} -alkylgruppe enthält, in der mindestens einer der Reste R_3 oder R_4 ein Wasserstoffatom darstellt, mit einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine NH_2 - C_{1-3} -alkylgruppe enthält, mit einem entsprechenden Acrylsäureester in eine entsprechende 2-(C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl)-

ethyl-Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine $(R_3NR_4)-C_{1-3}$ -alkylgruppe enthält, in der R_3 und R_4 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, mit einem entsprechenden Dihalogenalkan in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine entsprechende 4- bis 7-gliedrig Cycloalkyleniminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe darstellt, mit einem Halogenessigsäurederivat sowie anschließender Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.